

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
**UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI**

**UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET  
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-  
STOMATOLOGIE**

*Année Universitaire 2015 – 2016*

*N° de Thèse 16M.....*

**THESE**

**NOTIFICATION DES EFFETS  
SECONDAIRES DES ARV A  
L'USAC DU CSREF DE LA CIV.**

*Présentée et soutenue publiquement le ...../...../2015  
Devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie*

**Par M. BadaraAliou CISSOKO**

**Pour obtenir le *grade de* DOCTEUR en MEDECINE  
(DIPLÔME D'ETAT)**

**JURY**

Président : Pr sounkalo DAOU

Membres : Dr Oumar DOGONI

Dr Mahamadou SAMAKE

Dr Mamoudou DIARRA

Co-directeur : Dr Mamoudou KODJO

Dircteur : Pr Sékou BAH

# DEDICACES

➤ **A Allah (soubhanahouwatahala)**

Je remercie Allah qui m'a tout donné dans la vie, et par son pouvoir qu'à lieu en ce jour solennel où je m'apprête à faire un pas décisif de ma vie. Je tiens encore à te demander humblement yarabi de me donner l'esprit d'un bon médecin qui sera appliqué dans la science qu'il a appris dans le plus grand respect des principes fondamentaux de la vie humaine.

➤ **Au prophète MOHAMED paix et salut sur lui (saw)** et à tous ceux qui l'ont suivi jusqu'au jour de la rétribution.

➤ **A mon père CISSOKO Modibo**

Tu m'as toujours dit avec la même ferveur que la curiosité et le travail fournissent les réponses à toutes les questions. Tu as su créer en nous l'amour du travail bien fait. Tes infatigables conseils ont porté fruit. Tu m'as guidé avec la rigueur; mais aussi avec amour. Sans toi, je ne serai pas devenu ce que je suis aujourd'hui. Ta présence à chaque étape de ma vie, ta ferme volonté de me voir réussir et ton grand soutien, font de toi un digne père et un exemple. Que DIEU te récompense et te garde encore longtemps parmi nous. Amen!

➤ **A mon oncle El hadji CISSOKO Seydou.**

Je ne pourrais rendre l'amour que vous avez donné, les sacrifices sans failles et inconditionnels que vous continuez de me consacrer. J'espère seulement ne jamais vous décevoir en tant qu'être humain, en tant que médecin et en tant que fils. Que DIEU te donne longue vie et prospérité. Amen !

# REMERCIEMENTS

➤ **A nos parents disparus :**

Vous avez été arrachés au moment où nous l'attendions le moins. Vous n'avez pas vu ce travail achevé; telle est la volonté de DIEU. Vous nous avez vu grandir et avez su nous guider sur la voie à suivre. Vous resterez gravés dans nos cœurs à jamais. Que vos âmes reposent en paix. Amen!

➤ **A ma mère DIARRA Bintou**

La simple pensée vers toi remplit mon cœur de bien être et de gaieté. Tu m'as soutenu sans cesse dans les moments difficiles. Tu m'as appris le respect des autres.

Je te demande pardon pour les larmes versées et chaque inquiétude ressentie. Que Dieu Miséricordieux puisse te donner une longue vie remplie de santé, de succès, de pardon et de joie.

➤ **Ma tante MACALOU Habissatou et sa sœur Mariam**

Vos conseils, vos soutiens moraux et financiers ne nous ont jamais fait défauts. Je demande à Allah, qu'il vous protège et vous donne une longue vie pleine de sourire.

➤ **A mes tontons et tantes : Baï CISSOKO, Madou CISSOKO, Boua CISSOKO, Dounatié DAOU, Awa CISSOKO, Kadja CISSOKO sans oublier les autres.**

➤ **A mes tantes : Oumou KEITA, Mariam KEITA, Djeneba SIDIBE, Fatoumata SIDIBE, Kadia SIDIBE, Tante Joly, Sitan BAGAYOKO, Oumou SISSOKO.**

➤ **A mes grands frères et grandes sœurs Mama CISSOKO, Djeneba SACKO ; Ousmane, Madou, Makan, vieux, Bainy.**

Les mots me manquent pour qualifier la grandeur de votre cœur, vos encouragements, soutiens et amours ne m'ont jamais fait défaut. Qu'Allah préserve notre famille. Vous êtes un exemple; je vous aime.

- **A mes jeunes frères et sœurs ; Baglaye, Oumar, Mohamed, Batoma, Gagni, Sory, Lassi, Adama , N'ma, Kassim, Moussa, Aïchata, Nna, Djeneba, Aiché...**

Ce travail est le votre, je souhaite qu'il puisse vous servir d'exemple et vous inciter à faire mieux.

- **A mes deux frères Moussa et Mala**

Mes complices, les mots me manquent pour qualifier la grandeur de vos cœurs. Je vous aime!

- **A ma femme Fadimatou Coulibaly**

Merci pour ta patience ta compréhension ton soutien morale de tous les jours et d'avoir eu le courage de partager ma vie d'étudiant sans revenu et de m'offrir deux jolis et magnifiques anges fily et abdoulaye CISSOKO. Chère aimée, le meilleur est à venir INCHAALLAOU.

- **A mes cheries et belle soeurs : Mayame Diarra, Mariam Coulibaly, Kamissa Diarra, Mamy Bagayoko, Saly Traore, FimaKone, Tene Coulibaly, Awa Diarra, AssanSamoura, Awa Traore, BatomaBagayoko.**

Merci pour vos plats délicieux et vos sourires qui nous émerveillent. Ce travail est le votre.

- **A mes cousins et cousines**

Merci pour vos conseils et encouragements.

- **A la nation Malienne**

Terre que j'aime beaucoup, j'espère être digne de toi.

- **Au corps professoral de la FMOS**

Merci pour la qualité des cours dispensés.

- **Aux Centres Hospitalier-Universitaires, aux ASACOS et CSREFS de Bamako ou je suis passé.**

Merci pour la qualité de formation reçue.

- **Aux personnels de l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune IV.**

**Dr Mariam YEBEDIE, Dr Honorré SOMBORO, Dr Drissa DIARRA, Tidiany MALLE, Seydou DIAWARA, Mariata BANGALY, Noumousso MARIKO, Assan DJIRE, Kadjatou SOW, Feue Sitan TRAORE et Andrea.**  
Merci pour l'accueil et l'aide que vous m'aviez apportée durant mon séjour chez vous.

- **A Moussa CISSOKO**

Tu as été d'un soutien incontestable pour moi, à tes côtés j'ai eu bonheur et amour. Qu'Allah nous aide à réaliser nos projets.

- **A mon camarade académique Mahamadou Dougoutigui TRAORE**

C'est avec honneur et joie que j'ai partagé ce travail avec toi.

- **A Dr TRAORE Ibrahim médecin directeur de l'ASACODJIP.**

- **A tous les étudiants de la faculté de médecine et d'odontostomatologie particulièrement à tous mes promotionnaires.**

Je vous remercie pour vos multiples et aides inconditionnelles; disponibilité sans faille.

- **Au Dr Jean paul Dakou**, Votre simplicité dans le travail fait de vous un aîné exemplaire; merci de m'avoir accepté à vos côtés pendant plusieurs années.

- **Au Dr Mamadou Keita alias Kapi**, Ex DTC de l'asacodjip, spécialiste en chirurgie générale : votre simplicité, modestie, rigueur et générosité dans le travail font de vous un chef admirable et exemplaire ; merci pour votre disponibilité et le partage de votre savoir avec moi.

- **A Dr TEME Abdoulaye (BLO) médecin directeur de l'ASACOLA I.**

Merci pour votre disponibilité et l'aide que vous nous avez apporté dans le bon déroulement de ce travail. Ce travail est le votre.

- **A la famille OUELEGUEM du point G, DEY, Sadjo, Aly, Daouda, Kassim...**

Merci pour toute la bonté témoignée à notre égard. Mon frère Moussa, ma femme Fadimatou, mes amis et moi, nous nous sommes toujours senties comme chez nous, qu'ALLAH vous assiste dans tous vos projets.

- **A tout le personnel du CNAM en particulier celui du service de biologie médical DR KODIO Mamoudouet son adjoint TRAORE Bourama. Merci pour l'accueil et vos multiples aides pour la réussite de cette œuvre scientifique.**

- **Aux membres de l'ASACODJIP.**

Merci pour vos multiples encouragements sans cesse, travailler avec vous est une chance, un plaisir et un honneur. Ce travail est le votre.

- **A mon neveu et ami SACKO Bourama**

Ton aide m'a été d'une importance capitale dans la réalisation de ce travail, qu'Allah facilite tous tes projets.

- **A mes amis de Djicoroni para : KASS, MATHIAS, YARO, MOUAFI, Bakary-Bou, MAMOUTOU, SADA, DAVID JUDOLA, ADRAHAMAN, SAMBALY, DEMBA, FEU MOHAMED, sans oublier les autres.**

- **A mes amis du point G : Hassam, Ayoub, Raysso, sitana, Djim, Buffon, Mohamed, Kaza, Phylosophe, Seguena, Baky, Abou, oncle Ibrahim, ...**

- **A mon groupe de travail, Tidiany, Presy, Molar, Yossi, Didi, Abass, Fane, Proust.**

On a été comme une famille durant notre cursus universitaire, qu'Allah vous facilite tous ce que vous entreprenez, les amis, on est ensemble.

- **Mes remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui de près et de loin m'ont soutenu.**



**HOMMAGES AUX  
MEMBRES DU JURY**

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY:**

**Professeur Sounkalo DAO**

- Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales;
- Chef du Département d'Etudes et de Recherche (DER) de médecine et spécialités médicales de la FMOS;
- Chef de service des maladies infectieuses et tropicales du C.H.U du Point G;
- Responsable de l'enseignement des pathologies infectieuses à la FMOS;
- Directeur adjoint au centre de recherche et de formation sur la tuberculose et le VIH (SEREFO);
- Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT);
- Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI);
- Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de la langue Française (SPILF).

**Honorable Maître,**

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury, malgré vos multiples occupations.

Nous avons été touchés par votre simplicité et votre modestie.

Votre pédagogie à transmettre vos connaissances, votre rigueur, votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître admiré et respecté.

Vous faites la fierté du Mali.

Veillez recevoir ici honorable maître l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre considération respectueuse.

**A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY:**

**Docteur Mahamadou SAMAKE**

- Coordinateur de l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil(USAC) au niveau du Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM);
- Médecin formateur au centre DONYA Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile (ARCAD/SIDA);
- Référent Esope (logiciel de suivi des PVVIH) au CNAM;
- Médecin Coach d'ESTHER pour la mise à jour des données;
- Médecin des entreprises.

**Cher Maître**

C'est une chance pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury malgré vos multiples occupations. Nous avons été impressionnés par votre qualité scientifique, votre disponibilité et la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Nous vous prions d'accepter le témoignage de nos sentiments les plus distingués et les plus respectueux

**A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY:**

**Docteur Oumar Dogoni,**

- Responsable de l'unité pharmacie-laboratoire du Centre d'Écoute, de Soins et d'Animation et de Conseils (CESAC).
- Consultant National
- DIU en IST et VIH dans les pays à ressources limitées de l'Université de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée (UMEA) de la faculté de Médecine de l'université Paris 7

**Cher Maître,**

Votre abord facile, votre esprit critique, votre objectivité, ne sont que quelques unes de vos qualités.

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'être parmi nos juges a largement contribué à renforcer la qualité de ce travail.

Nous avons apprécié la disponibilité entière que vous nous avez réservée et votre amour du travail bien fait.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

**A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY:**

**Docteur DIARRA Mamoudou**

- Pharmacien chargé de l'approvisionnement et la dispensation des ARV au CNAM
- Formateur en Education thérapeutique
- Membre de l'accompagnement psychosocial des enfants infectés par le HIV
- Pharmacien chargé de l'approvisionnement et la dispensation des ARV en CVI 2010-2014

**Chère Maître,**

Votre intégrité, votre courage, votre sens social élevé et l'extrême courtoisie sont autant de qualité que vous incarnez.

Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes pour la réalisation de ce travail.

Trouvez ici, chère maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

**A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE:**

**Docteur Mamoudou KODIO**

- Spécialiste en pharmacie biologie médicale;
- Chef de service du laboratoire d'analyse biomédicale du CNAM;
- Enseignant chercheur à CVD-MALI;
- Membre du comité technique de pharmacovigilance;

**Cher Maître,**

C'est avec beaucoup de dévouement que vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail. Vos conseils et vos critiques sont pour beaucoup dans la qualité de cette œuvre scientifique.

C'est le lieu pour nous de vous témoigner, cher maître, toute notre reconnaissance et notre profond respect.

Puisse le Bon Dieu vous fortifier dans votre carrière Professionnel.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE:**

**Professeur Sékou BAH**

- Professeur en Pharmacologie à la Faculté de Médecin et d'Odonto-Stomatologie(FMOS);
- Chef de service à la Pharmacie hospitalière du CHU du point G ;
- Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;
- Membre du Comité Technique de Pharmacovigilance
- Collaborateur du DMT sur l'étude de l'efficacité des plantes médicinales.

**Cher Maître,**

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail.

Votre simplicité et votre modestie nous ont marqué. Votre rigueur à la démarche scientifique a été d'un grand bénéfice dans notre apprentissage.

Nous vous remercions pour toutes les connaissances que vous nous avez transmises.

Recevez cher maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

# ABBREVIATIONS



**ABREVIATIONS:**

**ABC:** Abacavir

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**ALAT:** Alanine amino-transférase

**AMM:** Autorisation de mise sur le marché

**ARCAD:** Association de recherche, de communication et d'accompagnement à domicile des PVVIH

**ARN:** Acide ribonucléique

**ARV:** Antirétroviraux

**ASAT:** Aspartate amino-transférase

**ATV/r:** Atazanavir/Ritonavir

**AZT ou ZDV:** Zidovudine

**BAAR:** Bacilles acido-alcoolrésistants

**BTP:** Bâtiments et travaux publics

**CCR5:** Récepteur C-C chimiokine de type 5

**CESAC:** Centre d'écoute, de soins et d'animation et de conseils

**CNAM:** Centre national d'appui à la lutte contre la maladie

**CPK:** Créatine phosphokinase

**CSCOM:** Centre de santé communautaire

**CSRef:** Centre de santé de référence

**CV:** Charge virale

**CVD:** Centre de développement du vaccin

**D4T:** Stavudine

**DCI:** Dénomination commune internationale

**DDC:** Zalcitabine

**DDI:** Didanosine

**DMT :** département de la médecine traditionnelle

**Dr:** Docteur

**EDS:** Enquête démographique de la santé

**EFV:**Efavirenz

**ELISA:**Enzyme linkedimmunosorbantassay (Méthode immuno-enzymatique)

**ES :** Effets Secondaires

**Gp:**Glycoprotéine

**HTA:**Hypertension artérielle

**HTLV:** Human T-lymphotropic virus

**ICASA:** International conference on AIDS and sexual transmitted diseases in Africa

**IMAARV:** Initiative malienne d'accès aux antirétroviraux

**IMC:**Indice de masse corporelle

**IN:**Inhibiteurnucléosidique

**INNTI:** Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

**INTI:** Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

**IO:** Infections opportunistes

**IP:** Inhibiteur de Protéase

**IR:** Insuffisance rénale

**Kg:** Kilogramme

**LAV:**Lymphadenopathyassociated virus

**LCR:** Liquide céphalo-rachidien

**LPV/r:**Lopinavir /Ritonavir

**m<sup>2</sup>:**Mettre carré

**mg:** Milligramme

**NFS:** Numération formule sanguine

**NVP:**Névirapine

**OH:** Oxyde d'hydrogène

**OMS:**Organisation mondiale de la santé

**PA:**Pression artérielle

**PCR:**Polymérase chain réaction

**PHA:**Phyto-hemagglutinine

**PVVIH:** Personne vivant avec le VIH

**RT:**Retro-transcription

**S/C:**Sous cutanée

**SIDA:**Syndrome de l'immunodéficience acquise

**SPSS:** Statistical package for the social science (logiciel des calculs en statistique)

**USAC:** Unité de soins, d'accompagnement et de conseil

**VHC:**Virus de l'hépatite C

**VIH:** Virus de l'immunodéficience acquise

**3TC:**Lamuvudine

# SOMMAIRE

**SOMMAIRE:**

I-INTRODUCTION: ..... 1

II-OBJECTIFS: ..... 4

1-OBJECTIF PRINCIPAL: ..... 5

2-OBJECTIFS SECONDAIRES: ..... 5

III-GENERALITES: ..... 6

IV- METHODOLOGIE: ..... 42

V- RESULTATS: ..... 51

VI- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS..... 60

VII-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS..... 64

VIII-REFERENCES..... 67

IX-ANNEXES.....

## **LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX:**

### ➤ **Les figures:**

**Figure 1:** Carte sanitaire de la commune IV du district de Bamako 44.

**Figure 2:** Toxidermie (syndrome de Lyell) à la NVP. (Annexe)

**Figure 3:** Toxidermie (syndrome de Steven Johnson) à la NVP. (Annexe)

**Figure 4:** Toxidermie à la NVP. (Annexe)

**Figure 5:** Toxidermie à l'EFV. (Annexe)

**Figure 6:** Lipoatrophie du visage due aux ARV. (Annexe)

**Figure 7:** Lipoatrophie du membre inférieur due aux ARV. (Annexe)

**Figure 8:** Gynécomastie due aux ARV. (Annexe)

**Figure 9:** Lipohypertrophie tronculaire due aux ARV. (Annexe)

### ➤ **Les tableaux:**

**Tableau I:** Définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique 11-12.

**Tableau II:** Posologie de la 3TC en fonction de la clairance de la créatinine 20.

**Tableau III:** Répartition des patients par statut matrimonial, profession et lieu de résidence 52.

**Tableau IV:** Répartition des patients selon l'âge et sexe 53.

**Tableau V:** Répartition des patients selon l'observance 53.

**Tableau VI:** Répartition des patients selon le type de HIV 53.

**Tableau VII:** Répartition des patients selon le régime thérapeutique 54.

**Tableau VIII:** Répartition des patients selon le schéma initial à l'inclusion 54.

**Tableau IX:** Répartition des effets secondaires selon leurs périodes de survenue 54.

**Tableau X:** les effets secondaires observés chez les patients 55.

**Tableau XI:** Répartition des effets secondaires digestifs en fonction des schémas thérapeutiques utilisés 56.

**Tableau XII:** Répartition des effets neurologiques en fonction des schémas thérapeutiques utilisés 56.

**Tableau XIII:** Répartition des effets secondaires dermatologiques en fonction des schémas thérapeutiques utilisés 57.

**Tableau XIV:** Répartition des effets secondaires biologiques en fonction des schémas thérapeutiques utilisés 57.

**Tableau XV:** Répartition des patients selon qu'il est substitution de molécules dans le schéma thérapeutique 58.

**Tableau XVI:** Répartition des patients selon le nouveau protocole thérapeutique suite à effet secondaire 58.

**Tableau XVII:** fréquence des changements thérapeutiques 59.

# INTRODUCTION



## **I. INTRODUCTION**

De nos jours, l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) est un problème majeur de santé publique ; car depuis sa première description à Atlanta aux Etats-Unis en 1981 puis l'isolement du virus à l'institut Pasteur de Paris par le professeur MONTAGNIER et ses collaborateurs en 1983[1], nous assistons à une propagation du SIDA surtout dans la zone Afrique Sub-saharienne [2].

Les premières expériences de monothérapie et de bithérapie ont montré une efficacité de courte durée[3]. Ce n'est qu'à partir de 1996 que l'association de plusieurs molécules de classes différentes a suscité un grand espoir pour les malades et les praticiens [3].

Bien que les traitements antirétroviraux, préventifs et curatifs des infections opportunistes ont bouleversé le pronostic de l'infection du VIH [4]. Mais l'usage des ARV comporte de nombreuses complications : possibilité d'existence d'effets secondaires à la prise de molécules ARV, les risques de survenue d'effets secondaires, les interactions médicamenteuses néfastes, la toxicité des médicaments au long cours et les contraintes liées aux horaires de prise des médicaments [5].

Tous les ARV peuvent provoquer des effets secondaires. Cependant dans les études faites sur les nouveaux régimes ARV les taux d'effets secondaires rapportés semblent diminuer ; ils sont généralement inférieurs à 10%[5].

La gratuité des soins des ARV a été instaurée au Mali à partir du 14 juillet 2004 par la lettre circulaire N° 1118/MS/S-G grâce aux efforts de l'Initiative Malienne d'accès aux ARV (IMAARV)[6].

Vu l'importance du traitement ARV dans le bien être des patients vivant avec le VIH, Les molécules ARV et les différentes combinaisons constituées utilisées pour la prise en charge des PVVIH doivent faire l'objet du suivi régulier en vue de détecter les effets secondaires et apporter des solutions. C'est dans ce cadre que cette enquête a été conduite au niveau de l'USAC (Unité de Soins et

d'Accompagnement de Conseil) du centre de santé de référence de la Commune IV de Bamako. Pour identifier les effets indésirables nouveaux.

# OBJECTIFS

## **II OBJECTIFS**

### **1. OBJECTIF PRINCIPAL:**

Evaluer les effets secondaires des ARV chez les patients adultes infectés par le VIH.

### **2. OBJECTIFS SECONDAIRES :**

- Décrire les caractéristiquessociodémographiques des patients ayant développé des effets secondaires aux cours du traitement.
- Déterminer la nature des effets secondaires surtout indésirables au cours du traitement ARV.
- Identifier les molécules ou associations médicamenteuses en cause.
- Identifier les périodes de survenus des effets secondaires
- Déterminer la fréquence de modifications thérapeutiques liées aux effets secondaires.

# GENERALITES

## **I. GENERALITES:**

### **1. Définition du VIH:**

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH<sub>1</sub> et VIH<sub>2</sub>) appartiennent à la famille des rétroviridae (précisément aux sous types des lentivirus) appelés ainsi en raison de la présence de la transcriptase inverse qui a la propriété de retro-transcrire le matériel génétique sous forme d'ARN (Acide ribonucléique) en ADN (Acide désoxyrinucléique) complémentaire (ADNc) dit pro viral [7].

### **2. MODES DE TRANSMISSION**

Si le VIH a été isolé dans la plupart des liquides sécrétés par l'Homme, seuls le sang, les produits sanguins, le sperme les sécrétions cervico-vaginales et le lait maternel ont été incriminés dans sa transmission.

#### **2.1. Transmission sexuelle**

Elle constitue le principal mode de transmission de la pandémie. Le VIH se transmet par relations homo et hétérosexuelles. La transmission hétérosexuelle est celle qui domine dans les pays en voie de développement. Cela est dû à des facteurs socioéconomiques tels que [8]:

- la multiplicité des partenaires,
- l'existence de lésions génitales,
- les relations sexuelles occasionnelles non protégées,
- la pratique de la sodomie,
- les relations sexuelles pendant les menstrues,
- la pauvreté.

La contamination se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales, ou rectales lorsqu'elles rentrent en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. Lors d'une pénétration vaginale, le risque de transmission est supérieur d'un homme séropositif vers une femme séronégative à celui qui existe d'une femme séropositive vers un homme séronégatif. La pénétration anale multiplie ce risque par trois.[13]

La contagiosité d'un porteur du VIH est variable dans le temps, car la quantité de virus présente dans les sécrétions sexuelles est fonction de l'état latent ou non de ce dernier.

## **2.2. Transmission sanguine:**

C'est la voie la plus directe de transmission. On distingue deux modes:

### **2.2.1. Transmission par des objets souillés:** (aiguilles, lames, seringues, couteaux...) [10]

Le partage de seringue entre les toxicomanes est l'un des facteurs essentiels de l'extension de l'épidémie du VIH dans plusieurs régions du monde: Russie et Europe orientale, Inde et Indonésie, Chine, les Etats unis, le Proche et le Moyen Orient. Cette transmission est surtout retrouvée chez les toxicomanes par voie intraveineuse. Elle représente aux Etats unis la deuxième voie de contamination après celle des relations sexuelles entre homosexuels [9].

Ce mode de transmission est également incriminé en Afrique par l'utilisation de seringues, d'aiguilles ou de lames usées lors des scarifications, des circoncisions et d'excisions [11].

Bien que rares, les contaminations professionnelles (infirmiers, médecins, biologistes, etc.) par inoculation accidentelle de sang contaminé par le VIH sur une peau lésée ou une muqueuse saine, les piqûres accidentelles avec des aiguilles contaminées par le sang frais existent également [12].

### **2.2.2. Transmission par transfusion sanguine:** [13]

La contamination se fait par transfusion sanguine ou par injection de dérivés sanguins, non contrôlés (sang total, plasma frais, concentré globulaire). La contamination par transplantation d'organe est également possible.

## **2.3. Transmission verticale:**

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à différentes étapes de la grossesse:

- **In utero:** dans les semaines précédant l'accouchement dans un tiers des cas;

- **Intra partum:** Au moment de l'accouchement dans deux tiers des cas.
- **La période d'allaitement** présente également un risque d'infection pour l'enfant estimé entre 5 et 7% [13].

Le taux de transmission materno-fœtal du VIH<sub>1</sub>, en absence de traitement ARV est de 18 à 25% et ce quelque soit le mode de contamination de la mère ou son origine géographique; contrairement au VIH<sub>2</sub> où le risque de transmission de la mère à l'enfant serait de l'ordre de 1% [13].

#### **2.4. Autres modes de transmission:**

Même s'il a été retrouvé dans la salive, les urines, les larmes, le LCR(liquide céphalo-rachidien) et le liquide broncho-pulmonaire, la transmission du VIH n'est cependant pas automatique à cause de la faible concentration de virus présents dans ces liquides et de la présence éventuelle de composants inactivant les virus. Pour ces liquides le risque de transmission est théorique et les cas anecdotiques publiés ne permettent jamais d'écarter la possibilité de souillure du liquide impliqué par le sang. La possibilité de transmission par les insectes hématophages a été écartée [14].

### **3. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A VIH/SIDA:**

#### **3.1. Diagnostic clinique:**

Dans les quelques jours qui suivent l'introduction du virus dans l'organisme, on observe un pic de virémie marqué par l'apparition de l'antigénémie P24 et de l'ARN viral plasmatique qui peut atteindre plusieurs centaines de milliers de copies/ml [15].

La pathologie évolue en trois phases successives:

#### **- La phase de primo-infection ou phase aigue:**

Elle se traduit par le premier contact infectant du virus avec l'organisme. Elle survient chez 50% des malades. Dans un délai de 5-10 jours, peut aller au-delà. Les manifestations cliniques sont semblables à celle de la grippe ou de la mononucléose, asthénie, éruptions cutanéomuqueuses, paralysie faciale, adénopathies...peuvent être observées.



- **La phase de latence ou de lymphoadenopathie chronique :**

Elle résulte de l'équilibre entre CD4 détruits et compensation en CD4. Dès que le virus s'introduit dans l'organisme, il attaque le système reticulohistiocytaire. Il se multiplie alors massivement et cette réplication peut atteindre 100 millions de virions par jour.

Deux à trois semaines après cette invasion, le système immunitaire arrive à se débarrasser de la majeure partie de ces virions: c'est la phase de production d'anticorps ou de séroconversion et dès cette période, la détection des anticorps est possible par les tests biologiques. Cette phase de séropositivité qui est asymptomatique peut s'établir sur 8-12 ans selon une étude menée à Sanfrancisco aux Etats unis. D'autres études ont démontré que cette incubation variait entre 6,5 et 13 ans avec une moyenne de 8-9 ans [16].

Durant toutes ces années de séropositivité, la lutte du système immunitaire contre le VIH ne s'atténue pas. Il s'en suit alors un épuisement du système lymphoïde et la charge virale remonte de nouveau. Une fièvre à long cours et une angine persistante, peuvent survenir: c'est la phase pré SIDA.

- **La phase terminale ou SIDA:**

Diverses manifestations cliniques (manifestations pulmonaires, neurologiques, digestives, dermatologiques...) sont possibles. La phase terminale se manifeste essentiellement par un amaigrissement, des diarrhées, des candidoses, une baisse sévère du taux de CD4 et la mort devient alors un processus irréversible [17].

**Définitions cliniques du SIDA chez l'adulte:**

La définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique dite de Bangui a été élaborée en 1986 (voir tableau ci-dessous). Sont définis les critères majeurs, les critères mineurs et les critères d'exclusion. Le diagnostic du SIDA exige la présence d'au moins deux critères majeurs et d'un critère mineur ou alors la présence d'une maladie de Kaposi ou d'une méningite à cryptococque prouvée.

**Tableau I** : Définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique [11]

**DEFINITION CLINIQUE DU SIDA DE L'ADULTE EN AFRIQUE**

➤ **CRITERES MAJEURS**

- Amaigrissement > 10%
- Diarrhée > 1 mois
- Fièvre > 1 mois (continue ou intermittente)

➤ **CRITERES MINEURS**

- Toux > 1 mois
- Dermatite prurigineuse généralisée
- Zona récidivant
- Candidose oropharyngée
- Herpès (virose chronique)
- Lympho-adenopathie généralisée

➤ **CRITERES D'EXCLUSION**

- Cancer
- Malnutrition sévère
- Autre étiologie

➤ **LA PRÉSENCE**

- d'au moins deux critères majeurs et
- d'au moins un critère mineur permet de poser le diagnostic de SIDA, de même que la présence

- d'une maladie de Kaposi agressive
- d'une méningite à cryptocoque prouvée

Les connaissances actuelles sur le VIH ont permis de proposer d'autres définitions. Ainsi, en plus de la définition de Bangui, on distingue:

- La classification de CDC en 3 catégories cliniques A, B et C, subdivisées chacune en 3 sous-catégories 1, 2 et 3, selon le taux de lymphocytes TCD4+.
- La classification européenne en 4 groupes cliniques I, II, III et IV.
- La classification de l'OMS en 4 stades cliniques 1, 2, 3 et 4.

Le diagnostic clinique se fait sur la base de ces différentes classifications.

### **3.2 Diagnostic biologique de l'infection à VIH [18]**

Le diagnostic virologique de l'infection à HIV est avant tout un diagnostic sérologique basé sur la recherche d'anticorps anti-HIV par méthode immunoenzymatique (ELISA) ou autre méthode immunologique de sensibilité équivalente. Ceci est dû à la présence constante des anticorps anti-HIV détectables dès les premières semaines qui suivent la contamination, et à la praticabilité du dépistage sérologique. La législation oblige à pratiquer en biologie médicale deux tests de dépistage différents pour chaque sérum testé afin de pallier d'éventuelles carences soit de réactif soit de manipulation. Les réactifs de dépistage utilisés sont essentiellement mixtes, c'est-à-dire capables de détecter les anticorps anti-HIV-1 et anti-HIV-2.

Le diagnostic des infections à HIV repose chez l'adulte sur la détection des anticorps. Le développement des techniques de biologie moléculaire ne permet pas pour l'instant de remplacer les techniques sérologiques qui restent partout dans le monde les techniques de références pour le dépistage et la confirmation des infections HIV de l'adulte. Seul le diagnostic précoce dans les

premiers mois de vie chez l'enfant né de mère séropositive nécessite la mise en évidence du virus, de ses composants ou de son génome.

Il existe désormais de très nombreux tests disponibles pour la détection des anticorps anti-HIV. Ils se reposent sur des concepts différents (tests indirects, tests sandwich, tests compétition,....), des supports différents (microplaques, microparticules, immunofiltres,....), une technologie différente (technologie microplaque classique, automates, tests unitaires,....). A côté des tests ELISA, des tests d'agglutination (les tests rapides et tests de confirmation : Western blot et immunoblot) sont également disponibles.

Il existe la méthode de quantification virologique (détermination de la charge virale).

#### **4. TRAITEMENT:**

##### **4.1. Critères de mise sous traitement ARV et suivi des patients:[6]**

###### **4.1.1. Indications du traitement:**

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient.

➤ **Si la numération des lymphocytes TCD4 est disponible:**

On se basera sur la clinique (et la NFS en se basant notamment sur le taux de lymphocytes totaux).

**Stade II ou III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes TCD4**

**Stade I OMS avec un taux de lymphocytes TCD4  $\leq 500 /\text{mm}^3$**

Pour les patients stade I OMS ayant un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à  $500/\text{mm}^3$ , le traitement sera instauré en fonction de:

- L'évolution clinique;
- L'existence de co-morbidité: Hépatite B, hépatite C, néphropathie ou autre atteinte d'organe liée au VIH;

- La charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure ou égale à 100000 copies/ml à deux contrôles (à trois mois d'intervalle);
- La motivation du patient;

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 supérieur à  $500/\text{mm}^3$  et une charge virale  $<100000\text{copies/ml}$ , le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4 et de la charge virale tous les 6 mois.

➤ **Si la numération des lymphocytes TCD4 n'est pas disponible:**

On se basera sur la clinique et le taux des lymphocytes totaux.

**Stade IV ou III ou II OMS, quelque soit le taux des lymphocytes totaux**

**Stade I OMS avec un taux des lymphocytes totaux  $< 2100 /\text{mm}^3$**

**4.1.2. Schémathérapeutiques:**

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne.

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne.

**4.1.2.1. Schémas de première ligne:**

➤ **Schémas de première ligne pour le VIH<sub>1</sub>:**

Il associe deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI): **2INTI + 1NNTI.**

Le régime préférentiel en première intention est le suivant:

- **Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

Les régimes alternatifs suivants sont possibles:

- Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

- Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne. La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire.

➤ **Schéma de première ligne pour le VIH<sub>2</sub> ou co-infection VIH<sub>1</sub> et VIH<sub>2</sub> (ou patients infectés par le VIH<sub>1</sub> du groupe O):**

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH<sub>2</sub> ou sur VIH<sub>1</sub> du groupe O. On utilisera les schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique de la transcriptase inverse à un inhibiteur de protéase boosté (IP/r): **2INTI + 1IP/r** ou 3inhibiteurs nucléotidiques/nucléotidique de la transcriptase inverse: **3INTI**.

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant: **TDF + 3TC + LPV/r**

Les alternatives thérapeutiques en cas de toxicité, d'intolérance ou d'interaction médicamenteusesont les suivantes:

- AZT + 3TC + ATV/r ou
- ABC + 3TC + ATV/r ou
- AZT + 3TC + ABC

**Remarques: [6]**

- La névirapine (NVP) doit être administrée à demi-dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x2/jour) par la suite.
- En cas d'arrêt de la Névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.

- Il faut proscrire l'association TDF+3TC+ABC en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz.(surveillance régulière).
- En cas de troubles neuropsychiatriques (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- En cas d'anémie et de neuropathies associées, utiliser un schéma à base de l'Abacavir et Ténofovir ou Lamivudine et Abacavir.
- Ne pas utiliser le Ténofovir en cas d'insuffisance rénale.
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Ténofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité.
- En cas d'association Abacavir+ Névirapine/Efavirenz il faut une surveillance clinique accrue.

#### **4.1.2.2. Schéma de deuxième ligne:**

Le schéma de 2<sup>e</sup> ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2<sup>ème</sup> ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH<sub>1</sub> et VIH<sub>2</sub> de la 1<sup>ère</sup> ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé: **2 INTI + 1 IP boosté**

Les IP préférentiels sont: Lopinavir-r (LPV/r) et Atazanavir-r (ATV/r).

## **4.2. CLASSIFICATION DES ARV:**

### **4.2.1. Définition des ARV:**

Les ARV constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur le virus du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH<sub>1</sub> et VIH<sub>2</sub>). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques[4], visant à rendre indétectable la charge virale (concentration plasmatique en dessous du seuil de détection 50 copies /ml).

#### **4.2.2. Différentes classes d'ARV:**

Les ARV actuellement disponibles agissent au niveau de deux enzymes nécessaires à la réplication du VIH et de l'entrée du virus dans la cellule:

- Les inhibiteurs de la reverse transcriptase inverse:
  - Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse;
  - Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse;
- Les inhibiteurs de la protéase;
- Les inhibiteurs d'entrée et de fusion;
- Les inhibiteurs d'intégrase;
- Les inhibiteurs de la CCR5.

##### **4.2.2.1. Inhibiteurs nucléosidiques/nucleotidiques de la transcriptase inverse:**

Ces inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pro-médicaments qui doivent être tri-phosphorylés ou diphosphorylés (cas du Ténofovir) dans la cellule pour être actifs. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels et sont incorporés dans le premier brin d'ADN pro-viral lors de la synthèse par la transcriptase inverse. Ils n'ont pas de groupement OH en 3', de sorte que leur incorporation empêche la transcriptase inverse d'ajouter un nouveau nucléotide à l'ADN pro-viral en formation, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN pro-viral.

Les analogues nucléosidiques sont, à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases précliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipotrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances polyviscérales par acidose lactique, parfois



fatales. De rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux ARV pendant la grossesse[19].

**Les différentes molécules:**

- Zidovudine,
- Lamivudine,
- Abacavir,
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg) en une association fixe,
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg+Abacavir300),
- (Lamivudine300mg+Abacavir 600mg),
- Ténofovirdisoproxil,
- (ténofovir300mg+emtricitabine200mg),
- (ténofovir300mg+emtricitabine200mg+efavirenz600mg),
- Ténofovir+Lamivudine,
- Emtricitabine.

**Avantages:[20]**

- Résistance lente à apparaître,
- Synergie avec les autres classes,
- Souvent bonne tolérance à court terme,
- Facilité des prises.

**Inconvénients:**

- Efficacité modérée,
- Toxicité mitochondriale: lipodystrophie moins importante avec abacavir et ténofovir.

● **ZIDOVUDINE:**

○ **DCI:** Zidovudine (AZT)

○ **Nom commercial:**Rétrovir\* (GlaxoSmithKline), AMM (première en 1987).

○ **Présentation:**

- Gélules à 100 mg, 250 mg,

- Comprimés à 300 mg en boîte de 60,
- Solution buvable à 100 mg/10ml,
- Flacon pour perfusion à 200mg/20ml.
- **Posologie recommandée**
  - Chez l'adulte: 600 mg/jour en 2 prises (12 heures, soit 1 comprimé à 300 mg matin et soir avec un écart de 12heures entre les prises,
  - Chez l'enfant >3mois 180 mg/m<sup>2</sup> 4 fois par jour,
  - Chez la femme enceinte (après 14 semaines de grossesse):

.600 mg/j Pendant le travail et accouchement,

.2mg/kg en bolus puis, 1mg/kg/heure jusqu'au clampage du cordon ombilical.

- **Administration:**

L'administration peut se faire au cours ou en dehors des repas par voie orale.

- **Pharmacocinétique:**

Résorption digestive à 65%, fixation à 35% aux protéines plasmatiques, assez bonne diffusion dans le LCR (55% des taux sériques), glycuco-conjugaison hépatique, demi-vie d'une heure, élimination urinaire (dont 80% sous forme glycuco-conjuguée)[21].

- **Principaux effets secondaires:**

- Anémie, neutropénie, leucopénie,
- Myalgies; céphalées; nausées,
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose,
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association Zidovudine+Lamivudine,
- Cardiomyopathie.

- **Précautions d'emploi:**

Antécédent d'anémie ou de neutropénie (nécessité d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance), insuffisance rénale sévère (augmentation de l'ASC de 100% nécessitant d'adapter la posologie), insuffisance hépatique (nécessité de

contrôler les concentrations plasmatiques ou de renforcer la surveillance), allaitement (déconseillé).

○ **Contre-indications:**

- Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5g/dl, taux de neutrophiles inférieures à 750/mm<sup>3</sup>);
- Hypersensibilité;
- Association à la Stavudine (d4T).

○ **Interactions médicamenteuses:**

L'emploi de la Zidovudine en association avec le ganciclovir accroît le risque de toxicité hématologique, il en est de même avec l'interféron Alpha, la dapsonne, la flucytosine.

Le probénécide peut accroître les concentrations de Zidovudine en réduisant son excrétion rénale.

● **LAMIVUDINE:**

○ **DCI:**Lamivudine (3TC)

○ **Nom commercial:**Epivir\* (GlaxoSmithKline), AMM (première en 1996)

○ **Présentation:**

Comprimés pelliculés à 150mg, 300mg. Solution buvable à 10mg/ml.

○ **Posologie recommandée:**

En association avec d'autres antirétroviraux, en une seule prise par jour (AMM de décembre 2001). Selon la clairance de la créatinine:

**Tableau II** : Posologie du 3TC en fonction du poids et de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine	Posologie
50 ml/mn	300 mg/j
26-49 ml/mn	150 mg/j
25 ml/mn et hémodialyse	Une fois 150 mg puis 25 à 50 mg/24h

○ **Administration:**

Elle se fait par voie orale au cours ou en dehors des repas.

○ **Pharmacocinétique:**

La biodisponibilité orale de 85%, faible fixation aux protéines plasmatiques (inférieur 36%), diffusion dans le LCR, métabolisme hépatique faible (5-10%), élimination urinaire sous forme inchangée essentiellement (par sécrétion tubulaire active via le système de transport cationique, sa demi-vie de 5 à 7 heures.

○ **Principaux effets secondaires:**

- Généralement bien tolérée[21].
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.
- Cas d'hépatite grave.
- Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la lamivudine => éviter les interruptions.
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT+ 3TC.
- Cas de pancréatite et de neuropathie périphérique.

○ **Précaution d'emploi:**

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédent de neuropathie périphérique.

○ **Interactions médicamenteuses:**

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été trouvée entre la Lamivudine et l'interféron alpha.

Une interaction avec la triméthoprime, un constituant de cotrimoxazole, provoque une augmentation de 40% des doses thérapeutiques de la lamivudine.

In-vitro, son activité est comparable à celle de l'AZT et de la DDI, elle est synergique avec l'AZT, la D4T et additive avec la DDC et la DDI.

Elle est active sur les virus résistants à l'AZT. La lamivudine ne doit pas être prise avec la zalcitabine, injection de ganciclovir ou de foscarnet.

○ **Contre indications:**

-hypersensibilité, transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure normale, clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

• **ABACAVIR**

○ **DCI:**Abacavir (ABC).

○ **Nom commercial:**Ziagen\* (GlaxoSmithKline), AMM (première en mars 1999).

○ **Présentation:**

- Comprimé à 300mg;
- Solution buvable à 20 mg/ ml.

○ **Posologies:**

- Adulte: 300mg x 2 par jour (1prise/12h);
- En cas d'insuffisance hépatique:

. Légère: 300mg x 2/j;

. Modérée: à éviter;

. Sévère: contre-indiqué.

La prise de 600mg x 1/j est en cours d'évaluation.

○ **Pharmacocinétique:**

Biodisponibilité orale de 83%, métabolisation hépatique par l'actate déshydrogénase et la glycuronyltransférase, élimination principalement urinaire (83% sous forme de métabolites et 2% sous forme inchangée) et fécale, demi-vie de 1,5 heures, passage trans-placentaire et dans le lait maternel[21].

○ **Principaux effets secondaires:**

- Réactions d'hypersensibilité: Chez environ 3,6% des patients généralement avant S6 (médiane=11 jours);

- Troubles digestifs, fatigue, céphalées;
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

- **Contre-indications:**

Hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit et l'insuffisance hépatique sévère.

- **EMTRICITABINE:**

- **DCI:**Emtricitabine (FTC)

- **Nom commercial:**Emtriva\* (Gilead), AMM (première en octobre 2003)

- **Présentation:**

-gélule dosée à 200mg,

-solution buvable dosée à 10 mg.

- **Posologies:**

-Adulte: 200mg x 1 par jour par voie orale

-Enfant et adolescent jusqu'à 18ans:6mg/kg.

- **Principaux effets secondaires:**

- Troubles métabolique et de la nutrition: Hyperglycémie, hypertriglycéridémie sont fréquentes;
- Troubles hématologiques: Neutropénie et anémie sont fréquentes.
- Troubles du système nerveux (céphalées très fréquentes mais vertiges, asthénie, insomnie peu fréquent);
- Troubles gastro-intestinaux (diarrhée et nausées très fréquentes mais vomissements et douleur abdominales fréquents)
- Troubles hépatobiliaires et cutanés.

- **Pharmacocinétique:**

La biodisponibilité par voie orale est de 95% (gélule) et 75%(solution buvable).

Son élimination se fait par voie rénale (86%) et fécale (14%). Sa demi-vie intracellulaire est de 39heures.

Emtriva ne doit pas être utilisée en monothérapie [22].

- **TENOFOVIR**

- **DCI:**Ténofovirdisoproxil (TDF)
- **Nom commercial:**Viread\* (Gilead Sciences), AMM (première en février 2002).
- **Présentation:**

Comprimé à 300mg (correspond à 245mg de Ténofovirdisoproxil, soit 136 mg de Ténofovir)

- **Posologie (adulte):**

Lors d'un repas, selon la clairance de la créatinine:

- $\geq 50$  ml/min  $\Rightarrow$  1 cp x 1 fois/24h;
- 30-49 ml/min  $\Rightarrow$  1cp x 1 fois/48h;
- 10-29 ml/min  $\Rightarrow$  1cp x 1 fois/72 à 96h;
- Sous dialyse  $\Rightarrow$  1cp après 12h de dialyse.

- **Principaux effets secondaires:**

- Troubles gastro-intestinaux légers à modérés;
- Hypophosphatémie légère à modérée (12% à 24 semaines, 15% à 58 semaines);
- Tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi);
- L'effet indésirable de classe est la néphrotoxicité.

- **Contre-indications:**

Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit, enfants, adolescents (manque de données), intolérance au galactose.

#### **4.2.2.2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse:**

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléoside reverse transcriptase inhibitor) constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différents des INTI. En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la RT, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de la RT.

C'est des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH<sub>1</sub> inactifs sur le VIH<sub>2</sub>. Ces produits peuvent présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique [23].

**Les différentes molécules.**

- Efavirenz,
- Névirapine,
- Etravirine.

Les deux premières sont utilisées au Mali.

**Avantages: [20]**

- Comprimés enrobés à 600 mg;
- Inhibiteurs puissants de la RT;
- Pas de métabolisme intracellulaire;
- Facilité de prise.

**Inconvénients:**

- Résistance rapide de haut niveau si mutation;
- Résistance croisée de classe;
- Hépatotoxicité notamment si atteinte hépatique préalable;
- Inactifs sur le VIH<sub>2</sub>.

• **EFAVIRENZ**

○ **DCI:**Efavirenz (EFZ)

○ **Nom commercial:**Sustiva\*, Stocrin\* (Bristol-Myers-Squibb), AMM (première en mai 1999).

○ **Présentation:**

- Gélules à 50, 100 et 200mg;
- Solution buvable à 30mg/ml, flacon de 180ml (biodisponibilité moindre que celle des gélules);
- Forme combinée avec Emtricitabine et Ténofovir.

○ **Posologie:** En une seule prise par jour, au coucher avec ou sans aliments.



- Gélules de 200mg (3gel à 200mg).
- Comprimés de 600mg (1cp).
- Solution orale à 720 mg (24ml).
- **Précaution d'emploi:**
  - Toujours en association à d'autres ARV.
  - Ne pas ajouter à un traitement en échec, associer à un ou plusieurs nouveaux produits.
- **Pharmacocinétique:**

Résorption digestive rapide, liaison supérieure 99,5% aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique intense surtout par les iso-enzymes CYP3A4 et CYP2B6 du cytochrome P450, élimination urinaire sous forme de métabolites glycoconjugués, temps de demi-vie terminale de 40-55 heures, passage trans-placentaire et dans le lait maternel.

-Au niveau du système nerveux central: Les effets secondaires peuvent survenir dès la première prise, disparaissent souvent en 2 à 4 semaines[24].

- **Principaux effets secondaires:**
  - Sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, perturbation des rêves (22,8%);
  - Réaction psychotique (1-2%), surtout si antécédent psychiatrique ou de toxicomanie;
  - Dépression aiguë sévère;
  - Eruptions cutanées: Dans les 2 premières semaines;
  - Cytolyse hépatique.
- **Interactions médicamenteuses:**

L'Efavirenz a un effet inducteur sur le CYP3A4. D'autres composés qui sont des substrats pour le CYP3A4 sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont administrés en association avec l'Efavirenz.

○ **Contre-indications:**

Hypersensibilité, insuffisance rénale et hépatique sévère, grossesse, allaitement, l'Efavirenz, étant un substrat et un inducteur du CYP3A4, il doit être pris avec prudence avec les médicaments ayant aussi l'un de ces deux effets.

• **NEVIRAPINE:**

○ **DCI:** Névirapine

○ **Nom commercial:** Viramune\* (Boehringer-Ingelheim), AMM (première en février 1998).

○ **Présentation:**

- Comprimés à 200 mg;
- Suspension orale à 50mg/5ml.

○ **Posologie (adulte):**

En association avec d'autres antirétroviraux:

- Pendant les 14 premiers jours: 1 cp par jour.
- Puis: 1 cp x 2 fois par jour (1/12h), sauf si un rash est survenu durant la première période.
- Si arrêt supérieur à 7j: réintroduire selon le même schéma.
- Si oublié: prendre la dose suivante le plus vite possible quatre (4) heures avant la prochaine prise, mais ne pas doubler la prise suivante.
- Femme enceinte: 200mg (1 comprimé) en prise unique au début du travail, si possible à domicile.
- Nouveau-né: dose unique de 2mg/kg, 48 à 72h après la naissance.

○ **Administration:**

Elle se fait par voie orale au cours ou en dehors des repas.

○ **Pharmacocinétique:**

La résorption digestive est rapide (supérieure 90%), liaison à 60% aux protéines, métabolisation hépatique intense surtout par les iso-enzymes CYP3A4 du cytochrome P450, élimination essentiellement urinaire sous forme de

métabolites glycuconjugués, demi-vie terminale de 25-30 heures, passage placentaire et dans le lait maternel.

○ **Principaux effets Indésirables:**

- Rashs cutanés, essentiellement dans les 6 premières semaines et pouvant être sévères (y comprise le syndrome Stevens Johnson fatal). [21]
- Anomalies des constantes biologiques hépatiques, hépatite (y compris hépatite fulminante, fatale);
- Fièvre, nausées, vomissements, céphalées.

○ **Précaution d'emploi:**

La Névirapine pourrait réduire l'effet des contraceptifs oraux. Envisager une autre méthode de contraception en cas de prise de Névirapine (par exemple des préservatifs). Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments antituberculeux. Exemple: La Rifampicine

○ **Interactions médicamenteuses:**

La Névirapine a un effet inducteur sur CYP3A4 d'où une diminution de l'efficacité des molécules métabolisées par cette voie (Indinavir, oestroprogestatif, antiépileptiques par exemple). La concentration plasmatique de la Névirapine est diminuée par l'administration de Rifampicine, de Rifabutine, leur utilisation concomitante n'est pas recommandée.

La Rifampicine, inducteur du CYP3A4, fait baisser de 26% l'aire sous la courbe de la Névirapine, c'est pourquoi il faut augmenter la dose à 800mg au lieu de 600 mg.

○ **Contre-indications:**

Hypersensibilité connue au produit, insuffisance hépatique sévère.

#### **4.2.2.3. Inhibiteurs de la protéase:**

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes gag/pol codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et donc

incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu [25].

Les inhibiteurs de protéase sont in-vitro tous actifs sur le VIH<sub>1</sub> et le VIH<sub>2</sub> à des concentrations nano molaires. Contrairement aux inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [23].

**Les différentes molécules :**

- Ritonavir,
- Lopinavir,
- Association Lopinavir+Ritonavir,
- Fosamprenavir,
- Darunavir,
- Atazanavir/ritonavir

Ces molécules sont utilisées au Mali. Saquinavir et Amprénavir sont attendues.

**Avantages:[20]**

- Antirétroviraux les plus actifs sur le VIH<sub>1</sub> et VIH<sub>2</sub>;
- Synergie avec les nucléosides;
- Pas de métabolisme intracellulaire;
- Résistance lente à apparaître.

**Inconvénients:**

- Résistance souvent croisée de classe;
- Tolérance médiocre (digestive);
- Souvent effets secondaires;
- Interactions médicamenteuses (cytochrome P450);
- Nombre de comprimés (en diminution).

● **RITONAVIR:**

- **DCI:**Ritonavir (RTV)
- **Nom commercial:**Norvir\* (Abbott), AMM (première en 1996)
- **Présentation:**

- Capsule molle à 100 mg;
- Solution buvable à 600mg/7,5 ml (= 400mg/cuillère à café).

Ces 2 formes peuvent être conservées 30 jours à une température ambiante inférieure à 25°C après ouverture des flacons ou boîtes. Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

○ **Posologie:**

1-En association avec d'autres IP:

En inhibant le CYP3A4 et la P-gp, le ritonavir (en général 100-200mg x 2/j) peut accroître leur absorption et/ou retarder leur élimination. Il faut alors mesurer la concentration plasmatique de l'IP associé. Voir chaque interaction.

2-Comme seul IP (n'est plus recommandé): 600 mg x 2/jour, en dehors ou de préférence pendant les repas.

**NB:** inducteur de son propre métabolisme, sa concentration plasmatique se stabilise en 15j => Augmenter la dose progressivement sur 5jours (voire sur 15jours):

- J1: 300mg x 2/j;
- J2 et J3: 400 mg x 2/j;
- J4: 500mg x 2/j;
- J5 et suivants: 600mg x 2/j.

○ **Pharmacocinétique:**

Biodisponibilité de 60% améliorée par les aliments, liaison à 99% aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique par le cytochrome P450, élimination essentiellement fécale (82 à 86%)[21].

○ **Principaux effets secondaires:**

- Digestifs: nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie;
- Altération du goût, paresthésie, péri-buccale;
- Neuropathie périphérique sensitive;
- Vasodilatation, érythème, pharyngite;

- Lipodystrophie; intolérance au glucose; diabète;
- Hématomes chez les hémophiles;
- Elévation des transaminases, des CPK, phosphatases alcalines, bilirubine;
- Elévation des triglycérides (fréquente), cholestérol, amylase, acide urique.
- **Contre-indications:**
  - Hypersensibilité au produit;
  - Insuffisance hépatique sévère;
  - Certains médicaments éliminés par le cytochrome P450 hépatique;
  - Médicaments à effet antabuse (Disulfiram, métronidazole, etc) [22].

#### **4.2.2.4. Inhibiteurs d'entree et de fusion:**

Les inhibiteurs de fusion interviennent au moment de la pénétration et bloquent la protéine gp41 l'empêchant de se lier à la membrane cytoplasmique. Plusieurs produits sont à l'étude et seul l'Enfuvirtide a reçu une autorisation de mise sur le marché américain en 2003. Son mode d'administration est injectable par voie sous-cutanée [26].

##### **Les différentes molécules : [22]**

- Enfuvirtide
- Maraviroc

##### **Avantages:[20]**

Efficacité (en association).

##### **Inconvénients:**

Sous cutané (2 injections quotidiennes);

Mauvaise tolérance locale.

- **ENFUVIRTIDE:**
  - **DCI:** Enfuvirtide (T20)
  - **Nom commercial:** Fuzeon\*(Triméris, commercialisé par Roche), AMM (mai 2003).
  - **Indication:**

Echec a un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes: IP, INRTI, INNRTI. Ou intolérance à ces traitements, à utiliser en association a d'autre ARV (en tenant compte de l'histoire thérapeutique et de mutations de résistance).

○ **Posologie:**

Fuzeon doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Fuzeon doit être administré uniquement par injection sous cutanée. La dose recommandée de Fuzeon est de 90mg deux fois par jour, en injection sous-cutanée dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen.

○ **Pharmacocinétique:**

Après injection S/C: liaison à 92% aux protéines plasmatiques (albumine surtout, et glycoprotéine alpha-1 acide), catabolisme en ses acides aminés constitutifs (peptide de 36 acides aminés, recyclés dans l'organisme), demi-vie d'élimination de 3,8 heures[21].

● **MARAVIROC:**

○ **DCI:**Maraviroc

○ **Nom commercial:**Celsentri\*(Pfizer), AMM (septembre 2007)

○ **Présentation:**Comprimé pelliculé à 150 mg de Maraviroc.

○ **Indications actuelles:**

- En association avec d'autres antirétroviraux;
- Chez l'adulte déjà traité par des antirétroviraux;
- Traitement de l'infection par le VIH<sub>1</sub> à tropisme détecté uniquement CCR5 avant de débiter le Maraviroc (aucun virus CXCR4 ou double/mixte) sur un échantillon sanguin récent, par un test (phénotypique ou génotypique) sensible et validé.

○ **Posologie:**

(150 mg, 300 mg ou 600 mg) x 2 fois par jour en fonction des associations médicamenteuses.

○ **Effets secondaires:**

- Diarrhées, nausées, céphalées;
- Elévation des ASAT;
- Les anti-CCR5 pourraient diminuer la réponse immunitaire à certaines infections (tuberculose active, infections fongiques incisivées);
- Possible syndrome de restauration immunitaire.

○ **Contre-indications:**

- Hypersensibilité à l'un des composants;
- Grossesse: A n'utiliser que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez le fœtus[22].

**4.2.2.5. Les inhibiteurs d'intégrase:**

**Les différentes molécules:**

Raltegravir.

**Avantages:[20]**

Efficacité sur des virus multi résistants... mais pas trop!

**Inconvénients:**

- Encore mal connus, peu de recul;
- Résistances.

● **RALTEGRAVIR: [22]**

○ **DCI:** Raltegravir

○ **Nom commercial:** Isentress\* (Merck and Co), AMM (première en décembre 2007)

○ **Présentation:**

Comprimé pelliculé à 400 mg ( 26 mg de lactose)

○ **Indications actuelles:**

- En association avec d'autres antirétroviraux;
- Traitement de l'infection à VIH<sub>1</sub>;
- Chez des adultes déjà traités et ayant un ARN VIH plasmatique détectable sous traitement.



○ **Posologie:**

- En association avec d'autres antirétroviraux, dont au moins 1 actif (GSS0);
- 1 comprimé (400 mg) x 2 fois par jour;
- Au cours ou en dehors des repas;
- Il est déconseillé de croquer, écraser ou couper les comprimés.

○ **Principaux effets indésirables:**

- Sensation vertigineuse, vertiges;
- Douleur abdominale, flatulence, constipation;
- Prurit, lipodystrophie acquise, hyperhidrose;
- Arthralgie, asthénie;
- Cas de myopathie et de rhabdomyolyse;
- élévation des ASAT/ALAT, des CPK;
- Possibilité de syndrome de restauration immunitaire.

○ **Contre-indications:**

Hypersensibilité au produit, intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp, malabsorption du glucose-galactose, grossesse (absence de données), allaitement.

**4.2.2.6. Les combinaisons fixes:**

● **COMBIVIR:**

○ **DCI:** ZIDOVUDINE 300mg+ LAMIVUDINE 150mg

○ **Nom commercial:** Combivir\* (GlaxoSmithKline), AMM (première en janvier 1998)

○ **Présentation:**

Comprimé pelliculé à:300 mg de Zidovudine + 150mg de lamivudine.

○ **Posologie(adulte):**

Un comprimé x 2fois par jour au cours ou en dehors des repas.

○ **Contre-indications:**

- Hypersensibilité connue à l'un des composants;
- Troubles hématologiques sévères (Hb<7,5g/dl, PNN <750/mm).
- **Pharmacocinétique:**

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT et de la 3TC.

- **TRIZIVIR**
- **DCI:** Zidovudine600mg+Lamivudine300mg+Abacavir600mg.
- **Nom commercial:**Trizivir\* (GlaxoSmithKline), AMM (première en décembre 2000)
- **Présentation:**

Comprimé pelliculé à: 600 mg de Zidovudine + 300mg de Lamivudine+600mg Abacavir.

- **Posologie(adulte):**

Un comprimé x 2 fois par jour au cours ou en dehors des repas par voie orale.

- **Pharmacocinétique:**

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT, de la 3TC et de la ABC[38].

- **KALETRA**
- **DCI:**Lopinavir+Ritonavir.
- **Nom commercial:**Kaletra\* Aluvia\* (Abbott), AMM (première en mars 2001).
- **Présentations:**

.Comprimés se conservant à température ambiante (y compris en pays tropicaux) et contenant: 200 mg de Lopinavir + 50 mg de ritonavir, 100 mg de Lopinavir + 25 mg de ritonavir.

- **Posologie(adulte):**

2 cps à 200/50 mg x 2 fois/jour, au cours ou en dehors d'un repas.

- **TENOLAM:**
- **DCI:** Ténofovir + Lamivudine

**NB : Indinvir, Stavudine, zalcitabine, didanosine et Nelfinavir sont retirés du marché**

**5. LES EFFETS SECONDAIRES:**

Les trithérapies antirétrovirales ont entraîné une diminution spectaculaire de la mortalité et de la morbidité liées à l'infection par le VIH. Cependant l'administration au long cours de ces médicaments entraîne des effets secondaires qui peuvent même compromettre la vie du patient. Il est donc important de connaître les effets secondaires qui peuvent être immédiats ou apparaître à court et long terme.

On peut schématiquement distinguer les effets toxiques propres des médicaments antirétroviraux (toxicité mitochondriale, troubles du métabolisme glucido-lipidique, effets sur la différenciation cellulaire et la réaction d'hypersensibilité) et les effets indirects des associations des médicaments antirétroviraux avec d'autres types de médicaments (accidents cardiovasculaires liées aux troubles métaboliques) [27].

Cette toxicité est susceptible de compromettre la qualité de vie, l'efficacité des traitements et quelque fois altérer la survie en raison de la morbidité associée. Ces risques sont à l'origine d'une réflexion nouvelle sur les stratégies thérapeutiques:

- Le délai de mise en route des traitements;
- Le débat sur les traitements séquentiels;
- La prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement de l'histoire «virale» mais aussi les antécédents métaboliques et de ces facteurs de risque cardiovasculaire du patient [27,29].

On distingue:

- Les troubles digestifs,
- La lipodystrophie et anomalie de la répartition des graisses,
- Les troubles métaboliques,

- Les toxicités mitochondriales,
- Les atteintes cardiovasculaires,
- Les atteintes ostéo-articulaires,
- Le syndrome de reconstitution immunitaire.

### **5.1. Effets secondaires digestifs:**

Ils sont les plus fréquents et précoces [29,30]:

#### **5.1.1. Nausées et vomissements:**

Tous les ARV peuvent entraîner des nausées et des vomissements.

##### ○ **Conduite à tenir:**

- Eliminer d'abord d'autres causes de nausées et vomissements.
- Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement.
- Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus d'un mois.

#### **5.1.2. Diarrhée:**

Le Ritonavir et la DDI sont les plus incriminés.

##### ○ **Conduites à tenir:**

- Eliminer d'abord d'autres causes de diarrhée.
- Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement.
- Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus de six selles par jour.

Si la diarrhée est importante avec plus de 6 selles par jour il faut changer la molécule en cause.

#### **5.1.3. Douleurs abdominales:**

Elles peuvent être dues à une pancréatite. Les Médicaments en cause sont: la DDI, le ritonavir, la D4T et la DDC. Sa mortalité reste très élevée. Certains facteurs prédisposent à la survenue de cette pancréatite (alcool, tabac, antécédents de pancréatite, obésité, certains médicaments).

##### ○ **Conduite à tenir:**

Changer la ou les molécules incriminées.

#### **5.1.4. Hépatite médicamenteuse:**

Les molécules les plus incriminées sont la Névirapine, l'Efavirenz, l'Abacavir et l'Indinavir.

##### **○ Conduite à tenir:**

Arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire; le pronostic est mauvais si ALAT >5N.

#### **5.2. Effets secondaires cutaneo-muqueux:**

##### **5.2.1. Sécheresse de la peau et des muqueuses:**

Elle est très fréquente avec le traitement comportant l'IDV.

##### **○ Conduite à tenir:**

Maintenir une hydratation suffisante.

##### **5.2.2. Syndrome d'hypersensibilité:**

Il peut être modéré (six à huit semaines) et marqué par un rash, une éruption maculo-papuleuse, une fièvre ou une atteinte des muqueuses (conjonctive, muqueuse buccale, œdème laryngé avec dyspnée). Parfois il est grave et se traduit par le syndrome de Lyell. Les médicaments les plus incriminés sont la Névirapine, l'Efavirenz, l'Abacavir.

##### **○ Conduite à tenir :**

Arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire.

#### **5.3. Effets secondaires neuro-psychiques:**

##### **5.3.1. Les manifestations centrales:**

Elles sont à type de vertiges, trouble du sommeil, cauchemar, altération de la concentration et de la mémoire, hallucinations. Ils sont dus le plus souvent à l'Efavirenz.

##### **○ Conduite à tenir:**

Dans les cas mineurs, il faut continuer le traitement sous surveillance. Ces effets dépassent rarement les quatre premières semaines. L'arrêt du traitement s'impose dans les cas sévères.

### **5.3.2. Neuropathies périphériques:**

Elles sont souvent fréquentes entre le 2<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois du traitement et peuvent persister et devenir invalidantes. Elles sont sensitivomotrices ascendantes, symétriques. La D4T, la DDI et la DDC en sont les plus grandes pourvoyeuses.

#### ○ **Conduite à tenir:**

Substitution des médicaments en cause par d'autres en fonctions du schéma thérapeutique.

### **5.4. Effets secondaires hématologiques:**

Tous les éléments figurés du sang peuvent être atteints. Ils sont dose et durée dépendantes (quatre à six premières semaines). Ils se manifestent en général par:

- Une anémie centrale macrocytaire (AZT) ou périphérique (IDV),
- Une leuco neutropénie après 12 à 24 semaines (AZT),
- Thrombopénie (AZT),
- Une hémolyse (IDV).

- **Conduite à tenir:** Arrêter le médicament incriminé. La transfusion est recommandée dans les cas sévères.

### **5.5. Effets secondaires néphro-urologiques:**

#### **5.5.1. Lithiase urinaire:**

Elle est surtout favorisée par les IP (Indinavir). Cliniquement on note une douleur du flanc, une hématurie et plus tard une insuffisance rénale.

#### ○ **Conduites à tenir:**

Boire en moyenne 1,5L d'eau par jour et acidifier les urines.

#### **5.5.2. Néphrite interstitielle:**

Elle peut être induite par l'AZT

### **5.6. Effets métaboliques:**

Anomalie de la répartition des graisses. Ils apparaissent en général après plusieurs mois de traitement.

### **5.6.1. Lipodystrophie:**

Les médicaments responsables sont les IP, D4T, L'AZT, la DDI. Les atteintes ne sont pas influencées par les règles hygiéno-diététiques. Elle semble rare chez la race noire. Il y a trois formes cliniques:

- **Lipoatrophie:** Atrophie du visage, des fesses et des membres
- **Lipohypertrophie:** Abdomen, dos, sein, viscères.
- Ou les deux formes hypotrophie et hypertrophie.
- o **Conduite à tenir:**
  - Remplacer l'IP par la NVP ou l'ABC en cas d'hypertrophie;
  - Remplacer D4T par ABC en cas d'hypertrophie;
  - Chirurgie esthétique;
  - Technique médicale: New fill (acide polylactique).

### **5.6.2. Troubles glucidiques:**

Les IP sont les plus incriminés. Ils associent une intolérance au glucose, un hyperinsulinisme et un diabète secondaire dans 10% des cas.

- o **Conduite à tenir:** Elle est identique à celle du diabète sans VIH.

### **5.6.3. Troubles lipidiques:**

Ils se manifestent par une élévation du taux des triglycérides et du cholestérol total. Les molécules incriminées sont les IP, d'où le dosage du taux des lipides avant inclusion et une fois par an sous IP. S'il y a un facteur de risque (HTA, diabète, sédentarité, obésité, tabagisme) il faut faire le bilan lipidique tous les six mois.

- o **Conduite à tenir:**

Adopter un régime hypocalorique et associer les fibrates, faire de l'exercice physique et éviter le tabac et l'alcool.

#### **5.6.4. L'acidose lactique:**

Elle est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les inhibiteurs nucléosidiques. Elle est une altération du catabolisme glucidique vers l'acide lactique par obstruction du cycle de Krebs. Le tableau clinique comprend souvent des troubles digestifs: nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées conduisant à une altération de l'état général avec dyspnée et défaillance multi viscérale (cardiaque, rénale, hépatique, ou neurologique). Dans ces acidoses lactiques sévères, la valeur du taux de lactate se situe au-delà de 5 mmol/l et le ph est inférieur à 7,37mmol /l.

Le diagnostic d'acidose lactique impose l'interruption du traitement et le transfert en unité de soins intensifs pour un traitement symptomatique.

#### **5.7. Atteintes osseuses:**

Le rôle des ARV reste controversé. La prévalence de l'ostéoporose chez les patients VIH positif est supérieure à celle de la population générale: 2 à 10% chez les patients VIH positif et inférieure à 2% chez les patients non infectés.

Aucun cas de fracture pathologique n'a été notifié dans la littérature.

##### **○ Conduites à tenir:**

- Apporter du calcium;
- Lutter contre la dénutrition;

Faire une activité physique raisonnable.



# METHODOLOGIE

## **IV METHODOLOGIE :**

### **1. CADRE ET LIEU D'ETUDE :**

Notre étude s'est déroulée à l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil du Centre de Santé de Référence de la Commune IV (USAC CIV) de Bamako. Ce centre a été retenu pour ses atouts.

C'est l'une des unités intégrées au sein des CS réf parmi les cinq (5) qui sont implantés à Bamako + CESAC dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Mali. Il utilise des systèmes de recueil d'informations de routine informatisé depuis 2007, au moyen d'un logiciel de suivi médical (ESOPE) et du dossier médical.

Créé le 25 octobre 2007 grâce au soutien financier du fonds mondial de lutte contre le VIH, le paludisme et la tuberculose en collaboration avec le Ministère de la Santé et de l'hygiène publique.

L'USAC est une structure communautaire de prise en charge globale des personnes infectées par le VIH créée par ARCAD SIDA.

#### **❖ Situation géographique de L'USAC**

Notre étude s'est déroulée au centre de santé de référence de la commune IV du district de Bamako (MALI) au sein duquel se trouve l'USAC. A l'intérieur du Centre l'USAC se trouve vers du côté Nord et contigüe au Département Anti Tuberculeux (DAT), à l'est de l'USAC se trouvent les toilettes publiques et la morgue et au sud les salles d'hospitalisation pour la gynéco-obstétrique.



❖ **Equipement et logistique :**

Le local de l'USAC est constitué d'un seul bâtiment comprenant au total cinq(5) pièces dont :

- Une terrasse faisant fonction de salle d'attente
- Une salle d'accueil
- Une salle pour les saisies faisant fonction de salle de prélèvement et de magasin.
- Une salle de consultation avec toilette interne.
- Une salle de pharmacie
- Une salle de stockage des dossiers faisant fonction de salle d'archive

❖ **Le personnel :**

Le personnel est pluridisciplinaire et est placé sous la responsabilité du médecin chef du CS ref.

- Deux médecins( la coordinatrice et le médecin d'appui ;
- Un pharmacien ;
- Une infirmière de premier cycle stagiaire faisant le rôle de l'infirmière de l'Unité ;
- Trois assistants sociaux ;
- Un courrier ;
- Une opératrice de saisie.

❖ **Organisation et fonctionnement de l'USAC :**

Depuis 2007, l'USAC a été créé pour la prise en charge des patients VIH positif dans le cadre de l'IMAARV.

La prise en charge à l'USAC offre les services de conseil de dépistage, de traitement des IO, du traitement ARV ainsi que l'accompagnement psychosocial. Tous ces services sont offerts en ambulatoires sans hospitalisation.

L'USAC est composé d'une équipe de plusieurs membres, chaque membre de l'équipe a une fonction bien déterminée.

La prise en charge commence à l'unité d'accueil, qui a pour rôle d'accueillir et d'organiser le circuit des visiteurs selon le motif de la visite. La majorité des dépistages qui y sont effectués à l'USAC suite à des suspicions clinique, volontaire et des cas AES. Les prélèvements sont acheminés au niveau du laboratoire du Centre.

Une fois les techniques des analyses terminées, les résultats sont renvoyés à l'unité qui se chargera de l'annonce des résultats selon le statut. Les patients positifs souhaitant se traiter sont inclus dans la file active. Le suivi de ces patients est selon leur consultation clinique, bimensuelle, puis mensuelle. Lors de ces suivis le point sur l'observance et la tolérance aux traitements est fait. C'est à l'occasion de ces suivis que le traitement pour les mois à venir est délivré. La date du prochain rendez-vous est déterminée à chaque visite. Les sujets inclus dans le programme et qui ne sont toujours pas présentés au centre six mois après la date de leur dernière visite sont considérés comme perdus de vue.

❖ **Les objectifs de l'USAC CIV :**

✓ **Général est :**

- De contribuer à la prévention par la mobilisation sociale et à la prise en charge médicale, psychosociale des personnes vivant avec le VIH au niveau de la commune IV.

✓ **Spécifiques sont :**

- faire de la mobilisation au niveau de la population
- Assurer la formation des intervenants en réseau local de soins
- Assurer le conseil pour le dépistage volontaire et ou au décours d'une recherche diagnostique.
- Assurer la prise en charge médicale (IO et ARV) des personnes vivant avec le VIH,
- Assurer l'accompagnement psychologique des personnes infectées et affectées par le VIH/SIDA.

- Faciliter le soutien social et économique des personnes infectées par le VIH.
- Instaurer un système dynamique de référence et de contre référence pour la prise en charge de la PVVIH au niveau de la commune IV du District de Bamako.

Stratégies d'intervention :

- o Mobilisation sociale par la stratégie porte à porte

**But** : impliquer les leaders communautaires, chefs religieux, les élus communaux et coutumiers dans la prise en charge de la lutte contre le SIDA à travers la stratégie porte à porte.

- Informer et former sur l'accès au traitement et la prise en charge au sein de la CIV ;
- Accélérer l'accès précoce au dépistage ;
- Identifier, recruter et former les pairs éducateurs ;
- Sensibilisation des chefs de familles.

Résultats attendus :

- 3000 familles touchées informés de l'existence et la disponibilité des sites de traitement du SIDA.

- o Mise en place d'un réseau local de soins

**BUT** : mettre en place un système de référence et de contre référence dynamique entre tous les intervenants d'une aire géographique en CIV afin de faciliter le parcours thérapeutique des malades du SIDA

. Identification des intervenants publics, privés, communautaires et confessionnels ;

. Mettre en place un espace de rencontre et d'échanges entre acteurs

. Organisation de la session de formation.

- o Création d'une unité de soins

. L'accompagnement psychosocial des patients : groupe de parole, entretiens à visée sociale, VAD ;

- . Le soutien aux personnes infectées et affectées (enfants surtout) : AGR, soutien scolaire/vestimentaire enfants,
- . Mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique ;
- . Organisation référence/contre référence en commune des PVVIH.

## **2. PERIODE ET TYPE DE L'ETUDE :**

L'étude s'est déroulée du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2014, soit une période de 36 mois. Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive effectuée à partir des dossiers des patients infectés par le VIH et sous traitement ARV.

## **3. TECHNIQUE ET DEROULEMENT DE L'ETUDE :**

Chaque patient avait un dossier médical comprenant une fiche de suivi ARV dans laquelle il était indiqué les données sociodémographiques du patient, les données cliniques à l'initiation du traitement, les dates de visites de contrôle, le traitement ARV prescrit, les effets secondaires et les traitements associés aux ARV et une fiche de bilan biologique. Cette dernière comportait les données biologiques à l'initiation et au cours du traitement. à chaque consultation de contrôle, un interrogatoire et un examen physique permettaient de relever les effets secondaires des médicaments. Les examens biologiques prescrits aux patients comportaient la numération formule sanguine (NFS), la numération des lymphocytes TCD4+, la glycémie, la créatinémie, le dosage des transaminases (ALAT et ASAT), de cholestérol, de triglycérides et de l'amylase.

Une fiche d'enquête individuelle a été préétablie pour la collecte des données.

Elle a été remplie après avoir consulté les dossiers des patients.

### **Les variables d'études**

- Données sociodémographiques : âge, sexe, statut matrimonial, profession, commune de résidence
- Variable virologique : Type de VIH
- Variable thérapeutique : le régime thérapeutique (schémas d'ARV utilisés)
- Les effets secondaires survenus au cours du traitement :

L'effet secondaire désignait des réactions ou réponses néfastes et non souhaitées chez l'homme lors d'une prise de médicament à dose recommandée dans un but prophylactique, diagnostique ou thérapeutique. Dans notre travail, l'effet secondaire correspondait à l'ensemble des symptômes signalés par le malade ou constatés par le médecin et qui étaient liés à la prise des ARV. Un signe était considéré comme effets secondaires médicamenteux s'il apparaissait chez le patient après l'initiation du traitement, qu'il n'y avait pas une autre étiologie évidente pour expliquer sa survenue et s'il était signalé dans la littérature comme étant possible avec ce médicament.

- **Observance thérapeutique :**

Degré de concordance entre les recommandations du médecin et le comportement du patient

#### **4. POPULATION D'ETUDE :**

Patients âgés de 16 ans et plus sous traitement ARV à l'USAC ayant développés au moins un effet.

#### **5. ECHANTILLONNAGE :**

Nous avons choisi 300 patients répondant à nos critères d'inclusions parmi les dossiers de janvier 2012 à décembre 2014.

##### **5.1. Critères d'inclusion**

- patient suivis sous ARV à l'USAC CIV.
- Patients âgés de 16 ans et plus.
- patient ayant développé au moins un effet secondaire suite à la prise des ARV et notifié dans leurs dossiers.

##### **5.2. Critères de non inclusion :**

- patients dont les dossiers sont jugés incomplets
- manifestations identiques non imputables aux ES des ARV.

#### **6. La saisie et l'analyse des données :**

- Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel spssversion16



- Le document de thèse a été saisi sur Word2007.

**7. CONSIDERATION ETHIQUE :**

Nous avons demandé les accords du coordinateur pour l'utilisation des dossiers des malades sur place. L'enquête a été effectuée dans l'anonymat et dans la confidentialité ; aucun nom n'a été retenu.

# RESULTATS

Au total 300 dossiers des malades sous traitement ARV ayant développé des effets secondaires de janvier 2012 à décembre 2014 ont été retenus au terme de notre étude.

### **1. Profil sociodémographiques des patients :**

**Tableau III** : Répartition des patients selon le statut matrimonial, profession et la résidence

<b>Variables</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages</b>
<b>Statut matrimonial</b>		
<b>Mariés(es)</b>	<b>219</b>	<b>73,00</b>
Célibataires	47	15,70
Veufs (ves)	20	6,70
Divorcés(es)	14	4,70
<b>Profession</b>		
<b>Ménagères</b>		
<b>Commerçants(es)</b>	<b>76</b>	<b>25,30</b>
Secteur informel*	39	13,00
Sans emploi	19	6,30
Fonctionnaires	17	5,70
Agents de santé	5	1,70
<b>Commune de résidence</b>		
<b>C IV de Bamako</b>	<b>200</b>	<b>66,70</b>
Hors Bamako	62	20,70
Autrescom Bamako	38	12,60

\* : teinturières, coiffeuses, cuisinières, cultivateurs, orpailleurs, ouvriers, mécaniciens, transporteurs, artistes

Environ les  $\frac{3}{4}$  des patients étaient mariés, près de la moitié était des ménagères et la majorité résidait en commune IV du district de Bamako.

**Tableau IV** : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Tranche d'âge	Effectifs %	Femmes%	Masculins%
16-29	<b>118 (39,30)</b>	<b>112 (37,30)</b>	<b>6 (2,00)</b>
30-39	<b>107 (35,70)</b>	<b>96 (32,00)</b>	<b>11 (3,70)</b>
40-49	50 (16,70)	30 (10,00)	20 (6,70)
50-plus	25 (08,40)	13 (4,40)	12 (4,00)

La tranche d'âge comprise entre 16-39ans était la plus représentée dont l'âge moyen était de 27,5 ans  $\pm$  9,67 avec des extrêmes allant de 16 à 67 ans. Le sexe ratio était de 5,12 en faveur du sexe féminin

## 2. Profil viro-thérapeutique

**Tableau V**: Répartition des patients selon l'observance.

Observance	Effectifs	Pourcentage
<b>OUI</b>	<b>262</b>	<b>87,30</b>
NON	38	12,70
Total	300	100

La majeure partie des patients était observant avec 87,30% selon les dossiers.

**Tableau VI** : Répartition des patients selon le Type de HIV

Type de HIV	Effectifs	Pourcentage
<b>HIV<sub>1</sub></b>	<b>281</b>	<b>93,70</b>
HIV <sub>2</sub>	15	5,00
HIV <sub>1+2</sub>	4	1,30
Total	300	100

Le HIV<sub>1</sub> était le plus représenté avec 93,70%

**Tableau VII** : Répartition des patients selon le Régime thérapeutique.

Régimes Thérapeutique	Effectifs	Pourcentage
<b>2INTI+INNTI</b>	<b>291</b>	<b>97,00</b>
2INTI+IP	9	3,00
Total	300	100

Le régime 2INTI+INNTI était le plus utilisé soit 97%

**Tableau VIII** : Répartition des patients selon le Schéma initial à l'inclusion (N=300)

Schémas	Effectifs(n)	Pourcentage (n/N)
<b>AZT+3TC+NVP</b>	<b>125</b>	<b>41,70</b>
AZT+3TC+EFV	90	30,00
TDF+3TC+NVP	27	9,00
TDF+3TC+EFV	22	7,30
ABC+3TC+EFV	14	4,70
ABC+3TC+NVP	14	4,70
AZT+3TC+LPV/r	8	2,60
Total	300	100

Le schéma AZT+3TC+NVP était le plus utilisé avec 41,70% suivi de AZT+3TC+EFV

### 3. Les effets secondaires

**Tableau IX** : Répartition des effets secondaires selon leurs périodes de survenue.

La période (en mois)	Effectifs
<b>Moins d'un mois</b>	<b>187</b>
<b>02 - 03</b>	<b>161</b>
04 - 05	97
06 - 12	59
12 et +	105

La majorité des effets secondaires étaient apparus entre 01-03 mois.

**Tableau X** : les effets secondaires observés chez les patients (N= 300).

**NB** : les effets ont été pris une seule fois chez 300 les patients.

Effets secondaires	Effets (n)	Pourcentage (n/N)
<b>Céphalée</b>	<b>76</b>	<b>25 ,33</b>
Nausée	56	18 ,66
Fièvre	54	18,00
Vomissement	51	17,00
Anémie	50	16,66
Douleur abdominale	47	15,66
Anorexie	47	15,66
Diarrhée	38	12,66
Insomnie	36	12,00
Vertige	34	11,33
Prurit généralisée	33	11,00
Asthénie	31	10,33
Courbature	18	6,00
Toxidermie	12	4,00
Cauchemar	12	4,00
Désorientation	4	1,33
Hyperglycémie	3	1,00
Lipo-hypertrophie	2	0,66
Dysménorrhée	1	0,33
Lipo-atrophie	1	0,33
Neutropénie	1	0,33
Hypoglycémie	1	0,33
Aménorrhée	1	0,33

La céphalée était l'effet secondaire le plus représenté.

**NB** : la fièvre était l'effet secondaire d'apparition précoce chez les patients sous AZT+3TC+NVP et TDF+3TC+NVP selon les dossiers.

### 3.1. Fréquences des effets secondaires selon le schéma thérapeutique initial

**Tableau XI** : Répartition des effets secondaires digestifs en fonction des schémas thérapeutiques utilisés.

Schémas thérapeutiques	Les effets secondaires				
	Nausée	Vomissement	Diarrhée	Douleur abdominale	Anorexie
<b>AZT+3TC+NVP</b>	<b>32</b>	<b>18</b>	<b>15</b>	<b>27</b>	<b>23</b>
AZT+3TC+EFV	11	17	14	8	13
TDF+3TC+NVP	3	6	5	4	3
TDF+3TC+EFV	4	3	4	2	5
ABC+3TC+EFV	1	1	0	2	2
ABC+3TC+NVP	2	4	0	1	1
AZT+3TC+LPV/r	3	2	0	3	0
Total	56	51	38	47	47

Parmi l'ensemble des effets digestifs le schéma comportant **AZT+3TC+NVP** était le plus incriminé.

**Tableau XII** : Répartition des effets secondaires neuropsychiques en fonction des schémas thérapeutiques utilisés

Schémas thérapeutiques	Les effets secondaires				
	Vertige	Cauchemar	Insomnie	Désorientation	céphalée
AZT+3TC+NVP	5	2	13	0	26
<b>AZT+3TC+EFV</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>15</b>	<b>0</b>	<b>31</b>
TDF+3TC+NVP	4	2	5	3	7
TDF+3TC+EFV	6	1	1	0	3
ABC+3TC+EFV	3	0	2	0	3
ABC+3TC+NVP	0	0	0	1	5
AZT+3TC+LPV/r	2	0	0	0	1
Total	34	12	36	4	76

La céphalée était l'ES neuropsychique la plus représentée impliquant le schéma comportant **AZT+3TC+EFV** avec **31** cas.

**Tableau XIII** : Répartition des effets secondaires dermatologiques en fonction des schémas thérapeutiques utilisés.

Schémas thérapeutiques	Les effets secondaires		
	Prurits généralisés	Toxidermie	total
<b>AZT+3TC+NVP</b>	<b>16</b>	<b>7</b>	<b>23</b>
AZT+3TC+EFV	3	0	3
TDF+3TC+NVP	7	3	10
TDF+3TC+EFV	3	0	3
ABC+3TC+NVP	4	2	6

Les prurits généralisés avec **16 cas** étaient E.S dermatologique les plus représentés incriminant le schéma **AZT+3TC+NVP**.

**Tableau XIV** : Répartition des effets secondaires biologiques en fonction des schémas thérapeutiques utilisés.

Schémas thérapeutiques	Les effets secondaires			
	Anémie	Neutropénie	Hyperglycémie	Hypoglycémie
<b>AZT+3TC+NVP</b>	<b>20</b>	1	0	1
AZT+3TC+EFV	<b>18</b>	0	0	0
TDF+3TC+NVP	2	0	0	0
TDF+3TC+EFV	3	0	0	0
ABC+3TC+NVP	1	0	0	0
AZT+3TC+LPV/r	<b>6</b>	0	3	0
Total	50	1	3	1

Les E.S biologiques étaient dominés par anémie impliquant les schémas contenant AZT.



#### 4. Modifications thérapeutiques

**Tableau XV** : la répartition des patients selon qu'il est substitution de molécules dans le schéma thérapeutique.

Modification thérapeutique	Effectifs	Pourcentage
OUI	56	18,60
<b>NON</b>	<b>244</b>	<b>81,40</b>
Total	300	100

18,60% des patients ont eu une modification thérapeutique suite à la persistance des effets secondaires.

**Tableau XVI** : Répartition des patients selon le nouveau Protocol thérapeutique suite à effet secondaire.

Schémas	Effectifs	Pourcentage
<b>TDF+3TC+EFV</b>	<b>27</b>	<b>48,20</b>
AZT+3TC+EFV	11	19,60
TDF+3TC+LPV/R	9	16,10
AZT+3TC+NVP	7	12,50
AZT+3TC+IDV/r	1	1,80
ABC+3TC+EFV	1	1,80
Total	56	100

Le schéma TDF+3TC+EFV était le plus utilisé avec 48,2%

**Tableau XVII** : Fréquence des changements thérapeutiques

SHEMA INITIAL	Nouveau schéma thérapeutique						Total
	AZT+3TC+EFV	ABC+3TC+EFV	TDF+3TC+LPV/R	AZT+3TC+NVP	<b>TDF+3TC+EFV</b>	AZT+3TC+IDV/R	
AZT+3TC+EFV	-	1	2	0	9	1	13
<b>AZT+3TC+NVP</b>	0	0	2	-	<b>10</b>	0	12
TDF+3TC+EFV	4	0	1	3	-	0	8
TDF+3TC+NVP	6	0	3	1	2	0	12
ABC+3TC+NVP	1	0	0	1	2	0	4
ABC+3TC+EFV	0	-	0	2	2	0	4
AZT+3TC+LPV/R	0	0	1	0	2	0	3
<b>Total</b>	11	1	9	7	27	1	56

Le schéma TDF+3TC+EFV à été le plus utiliser dans le nouveau protocole

# COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

## **VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

Notre étude a connu des limites liées essentiellement à la non complétude de certains dossiers de suivi biologique (NFS, ASAT/ALAT, Triglycérides, Cholestérol, Urée, Créatinémie, Glycémie). De même, la corrélation entre l'observance et l'apparition des effets secondaires ne pourrait être établie. Les dossiers des patients décédés et transférés n'ont pas fait partis de l'étude.

L'étude a porté sur des dossiers des patients de janvier 2012 à Décembre 2014 à l'USAC de la référence de référence de la commune IV.

Nous avons colligé 300 dossiers des patients infectés par le VIH ayant manifesté aux moins un effet secondaire au cours du traitement.

La notion de prise médicamenteuse en dehors des ARV était due au traitement IO. Des effets secondaires liés à l'usage des médicaments traditionnel non pas pu être abordés. une enquête prospective les auraient pris en compte.

Les patients observaient une bithérapie de dix jours avant que le nouveau schéma ne soit instauré avec la NVP et EFV.

### **1. PROFIL SOCIODEMOGRAPHIQUE :**

#### **1.1. Le sexe et l'âge :**

Notre échantillon était constitué en majorité de femmes 83,70%. Au moins 75,00% des patients avaient l'âge compris entre 16-39 ans. TRAORE Sougoulé à l'USAC de la CV [37] avait un échantillon prédominé par les femmes à 81,7% et l'âge compris entre 21-35 ans. La prédominance féminine peut s'expliquer par la fréquence de la transmission hétérosexuelle et la vulnérabilité des femmes sur le plan biologique avec sur surface de contact plus étendue et un temps plus long. De même la vulnérabilité socio-économique des femmes les expose beaucoup plus au risque sexuel de transmission.

#### **1.2. Profession :**

L'infection par le VIH touche toutes les catégories socioprofessionnelles. Mais les patients d'un niveau économique bas tel que les ménagères étaient les plus touchés avec une fréquence de 48,00%.

Ces caractéristiques sont notées dans d'autres publications africaines, comme au Burkina Faso [33], qui ont trouvé respectivement 41,3%, 54%, 42,58% et 85,5%.

### **1.3. Le lieu de résidence :**

La majeure partie des patients provenaient de la CIV et hors Bamako (HB) avec respectivement un taux de 66,70% et 20,70%. Ceci pourrait s'expliquer par la localisation du site qui se trouve au Centre de Santé de la Commune IV et la proximité de la commune IV avec la frontière guinéenne.

### **1.4. La situation matrimoniale :**

Nous avons trouvé dans notre étude que 73,00% des patients étaient mariés, TRAORE Mahamadou au point G [34] et DICKO Kalil au Point G [35] avaient noté une prédominance des mariés avec des fréquences à 74,65% et 73,30%.

## **2. PROFIL VIRO-THERAPEUTIQUE :**

La combinaison thérapeutique la plus utilisée était 2INRT+1NNRT soit à 97,00% et RAYSSO Abdi. [32] avait observé un taux proche de cette fréquence à 94,12%.

## **3. LES EFFETS SECONDAIRES :(E.S)**

Nous avons analysé les ES qui sont spécifiques à un antirétroviral ou à une classe d'antirétroviraux et ayant conduit à un changement du schéma thérapeutique. Les autres E.S observés n'ont pas été pris en compte du fait qu'il n'avait pas d'information spécifique de leur association à un médicament particulier.

### **3.1. Le type d'effets secondaires :**

Au cours de cette étude un nombre considérable de patients ont présenté des effets secondaires durant les quatre premières semaines de traitement à type d'effets secondaires **digestif, neuropsychique, dermatologique et biologique**. La fréquence des ES digestifs était de 35,7% dominée par les effets précoces à savoir la **nausée, les vomissements, les douleurs abdominales et la diarrhée**. Ce résultat est différent de ceux obtenus par **SIDIBÉ Adama [4]** au CHU Gabriel Touré chez qui 22% des ES étaient d'origine digestive dominés par les **nausées, les vomissements et élévation des transaminases**. Au **Sénégal ; Ndiaye [36]** qui notait 29,01% des manifestations digestives dominés par les **nausées, les vomissements et les épi-gastralgies**. Les effets secondaires **neuropsychiques** observés chez les **patients étaient** dominés par les **céphalées, insomnie et les vertiges**. Les effets secondaires **dermatologique et biologique** les plus remarquables étaient l'anémie chez 50 patients, prurit généralisé chez 33 patients, la toxidermie bulleuse chez 12 patients étaient dus soit à la Zidovudine, névirapine et/ou soit à l'éfavirenz.

# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## **1. Conclusion :**

L'avènement des antirétroviraux a suscité un grand espoir dans la prise en charge des patients VIH positifs, espoir confirmé dans le temps. Néanmoins, le principal écueil de ces médicaments peut être la survenue d'effets secondaires pouvant quelques fois engager le pronostic vital indépendamment de l'infection et/ou pousser le malade à abandonner le traitement.

En effet, les atteintes dermatologiques, biologiques (anémie, toxidermie) et digestives précoces peuvent avoir une évolution satisfaisante.

- Un effet secondaire précoce était fréquemment rencontré au cours de notre travail.
- La nature de ces effets était en majorité céphalée, nausée, fièvre.
- Et les effets secondaires tardifs à savoir anémie.

## **2. Recommandations :**

**Au terme de cette étude nous recommandons :**

✓ **Aux autorités sanitaires et administratives :**

- éviter les ruptures de stock certaines molécules à la PPM ;
- un maintien et un renforcement des mesures préventives de l'infection à VIH ;
- lutter contre la stigmatisation et la discrimination des personnes vivant avec le VIH/SIDA ;
- **exiger le bilan pré-nuptial avant les mariages civil et religieux**

✓ **Aux prescripteurs et aux Pharmaciens :**

- une bonne évaluation clinique et biologique des patients sous ARV ;
- étudier l'imputabilité des ES aux médicaments utilisés ;
- vérifier et suivre s'il y a des nouveaux ES non identifiés



- un choix plus adapté des ARV pour les patients, une bonne éducation thérapeutique avec une information des patients sur les avantages et possibles effets secondaires du traitement antirétroviral qui doivent être signalés ;
  - une surveillance régulière clinique et biologique du traitement antirétroviral afin de dépister plus tôt et de prendre en charge précocement ces effets secondaires.
- ✓ **Aux patients :**
- **Signaler tôt les effets secondaires**
  - respecter les rendez-vous donnés par les médecins ;
  - respecter les posologies (heures, nombres de comprimés à prendre) prescrites par le médecin ;
  - rigueur dans l'observance.

# RÉFÉRENCES

## **VIII. REFERENCE :**

1-Decouverte du VIH, deux français, Prix Nobel de Med 2008 :[en ligne].

Disponible sur <<http://www.techno-science.net>> Consulté le 03/02/2010.

### **2-ONU/SIDA**

### **3-LECLERCQ P, ROUDIERE L, VIARD JP.**

Complications graves des traitements antirétroviraux. Paris Réanimation 2004 ;  
13 : 238-248.

### **4-SIDIBE A**

Les effets secondaires rapportés au cours du traitement par les ARV. Thèse  
médecine, Bamako 2009. N° 09M300

### **5-PORTAIL VIH/SIDA DU QUEBEC.**

L'Essentiel du VIH/sida, 2<sup>ième</sup> édition. ©2012 Portail VIH/sida du Québec.

ISBN 978-2-9812430-5-8. Page: 26

### **6-M.S.H.P/S.G/CELLULE DE COORDINATION DU COMITSECTORIEL DE LUTTE CONTRE LE SIDA**

Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA.  
Novembre 2013. Page: 29, 30, 39.

### **7-GOFF SP**

Genetic control of retrovirus susceptibility in mammalincells. Annu Rev Genet  
2004; 38:61-85.

### **8-ROZENBAUM W**

Guide sida, Impact médecin, 1997; 193p, France

### **9-PATERSON DL, SWINDELLS S ,MOHR J,BRESTER M ,VERGIS E N, SQUIER C ET COLL.**

Adherence to protease inhibitor therapy and out comes in patients With HIV  
infection. Paris: impact medecin,1997;193P Ann Intern Med 2000;133(1): 21-30

**10-DORMAT J**

Stratégie d'utilisation des Antiretroviraux dans l'infection par le VIH Thèse Pharmacie 2010 Paris: Flammarion ,2000:540P

**11- OMS; ONU/Sida**

Présentation des traitements antiretroviraux; Geneve-Module1; 1998:12

**12- ONU SIDA.**

Rapport sur l'épidémie mondiale du VIH/SIDA, 2000 : 135p.

**13- VILLENEUVE J P**

LE SIDA in «[www.yahooencyclopedie.fr/sida](http://www.yahooencyclopedie.fr/sida)» consulté 05/02/10

**14-HEPATITE VIRALES**

Dépistage, prévention, traitement./FNSERM.- Paris: INSERM, 1997. 265p.

**15-ROSENHEIM M, ITOUA –NGAPORO A.**

SIDA. Infection à VIH, Aspects en zone tropicale. Paris Ellipses, 1989: 336p.

**16-SANOGO M**

Enquête sero-epidemiologique sur l'infection par les VIH au CESAC de 2001 à 2003. Thèse Pharm, Bamako, 2004.

**17-CLAUDE E**

Hépatites virales. Paris : Masson. 2000 ; 226 p.

**18-LAPORTE A, LOT F. Epidémiologie.**

Situations actuelles et tendances IN : GIRARD P M., KATLAMA C., PIALOUX G., eds. VIH édition Paris : Doin, 2001; 55-8.

**19-DIOUF.A ; AVRIL A ; CISSE ML ;BOUAICHA JC ;SOW;CISSE G**

Prévention de la transmission mère enfant du VIH en milieu Hospitalier à Dakar (Sénégal) Sa go:2005.

**20-LEKKERKERKER AN, VAN KOOYK Y, GEIJTENBEEK**

TB. Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. Curr HIV Rev 2006; 4: 169-76.

**21-LEVY JA**

Acute HIV infection and cells susceptible to HIV infection. In: Levy JA, ed. HIV and the pathogenesis of AIDS. 2<sup>nd</sup> ed. Washington DC: ASM Press; 1998:75-96.

**22-DORMONT J S Groupe d'experts**

Nouveaux antirétroviraux et hydroxyurée, une stratégie d'utilisation d'antirétroviraux dans l'infection par le VIH Rapport 1998, Ministère de l'emploi et de la solidarité, Paris Flammarion, 1998; P 37-41.

**23-SIBY M**

Suivi de l'observance des patients sous antirétroviraux au service de Médecine du CHU Gabriel Touré Thèse pharm. Bamako, 2006, p2; 06-p-37.

**24-NIELSEN MH, PEDERSEN FS, KJERNES J.**

Molecular strategies to inhibit HIV<sub>1</sub> replication. *Retrovirology* 2005; 2:10.

**25-File://F:/Virus de l'immunodéficience humains Wikipédia.htm.**

**26-PICHARD E., BEYTOUT J., DELMONT J., MARCHOU B.**

MalinTrop Afrique, Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique. Montrouge : John LibbeyEurotext, 2002 ; 589 p.

**27-LA PORTE A.**

Epidémiologie mondiale du VIH in Rosenbaum R. IME (ed.), Guide infection à VIH 2001, Baume-les-dames, Paris, 2000 ; 345 :15-9.

**28-SANGARE D.B.**

Identification d'un algorithme de dépistage du VIH par des tests rapides utilisables dans les centres de conseils et de dépistage volontaires (CCDV) au Mali. Thèse Pharm, Bamako, 2003.

**29-FREXINOS J, BRUSCAIL J.**

Hépto-gasto-entérologie-proctologie pour le praticien, 5<sup>ème</sup> édition Paris, Masson, 2003 ; 713p.

**30-DIAWARA A.**

Analyse des marqueurs de l'hépatite B chez les personnes Co-infectées par le VIH et le VHB à Bamako. Thèse Pharm, Bamako, 2008.

**31 .DIRRA Drissa**

Circonstance du décès des patients VIH+ suivi a l'USAC CV. THESE de Pharm,Bamako, 2010.

**32. Mkoudemawinigalotabe**

Effets secondaires des ARV chez les patients vivants avec le VIH/SIDA. Thèse Med, Bamako, 2008.

**33. RAYSSO Abdi Bogoreh**

Effets indésirables des antirétroviraux chez les patients adultes infectés par le VIH au CESAC de Bamako.

**34. Ouobo Carine**

Etude de la compliance au traitement antirétroviral et des effets indésirables des antirétroviraux chez les PVVIH suivi au centre Universitaire Yalgado Ouédraogo (Burkina Faso). Thèse Pharm., Dakar, 2009 ; n° 80

**35. TRAORE Mahamadou Modibo.**

URGENCES MEDICALES CHEZ LES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH /SIDA A L' HOPITAL DU POINT G

**36. DICKOKalil**

RESULTATS DU SUIVI DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT ARV EN 2006 AU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES DU CHU DU P. G

**37. TRAOREMaimounaSougoulé .**

Evaluation de l'observance au traitement antirétroviral (arv) et de l'évolution des patients vivant avec le vih traites depuis au moins 24 mois a l'usac c v de Bamako. Thèse de pharm.2010

**38-AMMARIL.**

Formation sur les effets secondaires des ARV, Sousse, le 13 Mars 2009

**39- GREVY A., MALLARET M.**

Mécanismes d'action des effets indésirables des médicaments.

**40-GHOSN J.**

Evolution dans la prise en charge des patients infectés par le VIH<sub>1</sub>.

# ANNEXES

**FIGURE: Toxidermies et dyslipidémies causées par les ARV.**





**1-Syndrome de Lyell: Toxidermie à la NVP [43]**



**2-Syndrome de Stev**



**3-Toxidermie à la NVP [43]**



**4-Toxidermie à l**